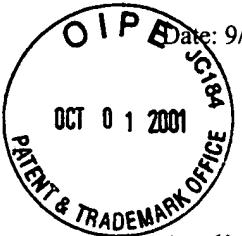


CERTIFICATE OF MAILING

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service as first class mail, postage prepaid, in an envelope addressed to: Commissioner for Patents, Washington, DC 20231.



Date: 9/26/2001

Carol A. Fairchild

Carol A Fairchild

Docket No.: 242/9-1568

RECEIVED
161
TECH CENTER
OCT 1 2001
600/2900
H 3
2001
10/15/01

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: Roberto Valducci
Serial No.: 09/898/425
Filing Date: July 3, 2001
Group Art Unit: 1615
For : ORAL SOLID PHARMACEUTICAL FORMULATIONS
WITH PH-DEPENDENT MULTIPHASIC RELEASE

Assistant Commissioner for Patents
Washington, DC 20231

TRANSMITTAL LETTER

Sir:

Enclosed is the certified copy of Italian Priority Document No. M12000A001603 for the above-referenced application. The date of certification is August 30, 2001, and the document is submitted to perfect the applicant's claim for priority.

Respectfully submitted,

William J. Sapone
Registration No. 32,518
Attorney for Applicant(s)

COLEMAN, SUDOL, & SAPONE
714 Colorado Avenue
Bridgeport, CT 06605-1601
Telephone No. (203) 366-3560
Facsimile No. (203) 335-6779

RECEIVED

OCT 03 2001

TECH CENTER 1600/25

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi
Ufficio G2



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **INV. IND.**

N. MI2000 A 001603



Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

Roma, li **30 AGO. 2001**

IL DIRIGENTE

Ing. Giorgio ROMANI

Ing. Giorgio ROMANI

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI2000A 001603

REG. A

DATA DI DEPOSITO 14/07/2000NUMERO BREVETTO DATA DI RILASCIO / /

D. TITOLO

Formulazioni farmaceutiche solide orali a rilascio multifasico pH-dipendente.

L. RIASSUNTO

Si illustrano composizioni farmaceutiche solide orali a rilascio multifasico pH-dipendente contenenti, come principio attivo, una molecola utile nella terapia della sindrome del colon irritabile, essendo dette composizioni atte al rilascio del principio attivo a livello intestinale.

M. DISEGNO



Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo :

"Formulazioni farmaceutiche solide orali a rilascio multifasico pH-dipendente"

a nome di: VALDUCCI ROBERTO

residente in: SAVIGNANO SUL RUBICONE (FO)

Inventore designate: Valducci Roberto

M 2 0 0 0 A 0 0 1 6 0 3

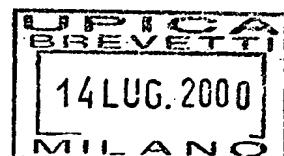
* * * * *

CAMPO DELL'INVENZIONE

Formulazioni farmaceutiche solide orali a rilascio multifasico pH-dipendente contenenti, come principio attivo, una molecola utile nella terapia della sindrome del colon irritabile.

STATO DELL'ARTE

La colite ulcerosa è una forma infiammatoria cronica della mucosa del colon; in particolare, la reazione infiammatoria interessa l'intestino crasso, il colon con localizzazione nel tratto terminale, il retto ed il sigma, mentre l'ileo viene coinvolto solo raramente. Nei casi più gravi l'infiammazione può estendersi fino alla sottomucosa.



Il morbo di Crohn o colite granulomatosa è una manifestazione di tipo infiammatorio che solitamente interessa l'intestino tenue, il digiuno e tutto il colon, includendo anche il retto. Questa reazione infiammatoria si differenzia dalla colite ulcerosa in quanto, di norma, va a coinvolgere strati più profondi della mucosa.

La diagnosi differenziale fra colite ulcerosa e morbo di Crohn è spesso problematica, tanto che la letteratura medica internazionale spesso ricorre al termine comune "sindrome del colon irritabile" (Inflammatory

BB

Bowel Disease, da qui in poi IBD) per indicare congiuntamente queste patologie.

L'approccio terapeutico nelle varie forme di sindrome del colon irritabile prevede l'uso di corticosteroidi quali, ad esempio, prednisone, prednisolone o idrocortisone, soprattutto negli attacchi acuti, assieme alla somministrazione di liquidi, plasma ed elettroliti.

Per il trattamento delle forme da lievi-moderate a croniche era diffuso in passato l'uso della sulfasalazina il cui meccanismo di azione non è completamente noto: la sulfasalazina, somministrata per via orale, raggiunge inalterata la il colon dove viene trasformata ad opera dei batteri residenti in sulfapyridina e mesalazina.

Oggi si tende a considerare la mesalazina come l'unità farmacologicamente attiva della sulfasalazina, mentre la sulfapyridina avrebbe solo il ruolo di trasportatore (carrier), in grado di veicolare la parte attiva a livello del suo sito di azione.

La sulfapyridina non è priva di tossicità ed è frequente l'intolleranza verso tale molecola, perciò negli ultimi anni notevole interesse è stato rivolto all'utilizzo della mesalazina quale principio attivo per il trattamento delle forme da lievi-moderate a croniche.

La somministrazione orale di mesalazina è resa tuttavia problematica dal fatto che essa viene quasi totalmente assorbita a livello dell'intestino tenue e pertanto solo una quota minoritaria raggiunge il colon per esplicare l'azione terapeutica. Allo scopo di superare questa difficoltà sono state studiate negli anni formulazioni di mesalazina dotate di particolari ricoperture in grado di rilasciare il principio attivo solo nell'area

desiderata, anche per evitare effetti collaterali sistemici. Queste composizioni farmaceutiche sono forme ritardo o a lento rilascio, tese a prevenire o ritardare l'assorbimento della mesalazina nel tratto prossimale al fine di ottenere concentrazioni terapeutiche a livello di ileo e colon.

In commercio le formulazioni più diffuse sono pH-dipendenti, tempo-dipendenti o batterio-dipendenti.

La domanda di brevetto EP 0 040 590 (a nome Aktiebolaget Hässle) descrive preparazioni farmaceutiche orali in grado di rilasciare un farmaco, ad esempio la mesalazina, selettivamente nel colon a partire da pH 5,5. Questo è ottenuto tramite ricopertura del principio attivo con una miscela di un polimero anionico acrilico solubile appunto a pH 5,5 quale, ad esempio, Eudragit L, in quantità comprese tra 10 e 85%, e di un polimero acrilico sostituito con ammonio quaternario, insolubile in acqua, quale, ad esempio, Eudragit RS o RL, in quantità comprese tra 15 e 90%. In queste formulazioni il rilascio selettivo del principio attivo nell'intestino è ottenuto mediante l'utilizzo di un polimero avente solubilità pH-dipendente. La miscelazione con uno o più polimeri aventi solubilità pH-indipendente evita che il principio attivo venga rilasciato troppo rapidamente, una volta raggiunto il pH di solubilizzazione.

Il brevetto EP 0 097 651 (a nome J.B. Tillott Ltd.) riguarda una forma solida di dosaggio orale, ad esempio una capsula o una compressa, contenente un agente farmacologicamente attivo per la cura di patologie del colon, ad esempio mesalazina. Detta forma solida è rivestita da un polimero anionico, insolubile fino a pH 7.

Il brevetto EP- 0 572 486 (a nome J.B. Tillott Ltd.) rivendica una forma di dosaggio orale atta a somministrare selettivamente un farmaco nell'intestino, comprendente una pluralità di granuli di principio attivo contenuti in una capsula. Sia i granuli che la capsula sono rivestiti di materiali, uguali o diversi, solubili nell'intestino a livello dell'ileo o del colon a seconda del rivestimento, e ciò consente un rilascio di mesalazina nel colon più graduale, evitando così possibili irritazioni locali dovute ad un rilascio troppo rapido. Preferibilmente, la ricopertura delle forme farmaceutiche è composta da polimeri che cominciano a sciogliersi a pH ≥ 7 .

Il brevetto IT 1246382 (a nome Eurand International S.p.A.) comprende varie forme di somministrazione orale a rilascio controllato. In particolare, si descrivono composizioni rivestite con un polimero, ad esempio Eudragit S, che comincia, lentamente, a sciogliersi a pH 6,2, che ricopre un secondo strato polimerico in grado invece di fornire un rilascio di principio attivo a pH 7,2, ad esempio etilcellululosa. Per ottenere l'effetto desiderato le due membrane devono essere applicate in successione, altrimenti, rivestendo il principio attivo con una miscela delle due componenti, si ha una troppo rapida dissoluzione della forma solida nel colon.

La domanda di brevetto EP 0 629 398 (a nome Tanabe Seiyaku Co. Ltd.) si riferisce a preparazioni farmaceutiche in grado di fornire un rilascio controllato del principio attivo nella zona desiderata del tratto intestinale (duodeno, intestino tenue, colon, retto), e comunque ad un pH ≥ 5 , mediante un'opportuna scelta dei rivestimenti, e controllando



inoltre la velocità di dissoluzione del farmaco stesso. Fra i moltissimi rivestimenti indicati come utili, figurano Eudragit L ed Eudragit S.

Tutte le formulazioni sopra descritte sono accomunate dalla caratteristica di cominciare la dissoluzione dello strato di ricopertura a $\text{pH} > 5-6$, ma il vero rilascio di principio attivo avviene o lentamente a pH maggiori di 6-6,5, oppure in maniera rapida a pH maggiori di 7.

I brevetti sopramenzionati sono basati sull'uso di un polimero avente solubilità dipendente dal pH : quando la formulazione raggiunge regioni dell'intestino aventi valori di pH in cui il polimero è solubile, inizia la liberazione di mesalazina che può essere molto rapida o ritardata nel caso in cui la formulazione contenga anche polimeri a solubilità pH -indipendente. E' tuttavia molto difficile con queste formulazioni ottenere l'omogenea distribuzione di principio attivo a livello di tutta l'area interessata alla reazione infiammatoria.

E' pertanto necessario ricercare nuove formulazioni farmaceutiche idonee ad assicurare un rilascio uniforme di mesalazina a livello di tutta la regione intestinale bersaglio dell'azione terapeutica.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

E' stata ora sorprendentemente trovato che è possibile ottenere un rilascio uniforme di un principio attivo in tutta l'area coinvolta dalla patologia della sindrome del colon irritabile tramite formulazioni farmaceutiche in cui vengono associati polimeri o miscele di polimeri diversi, ciascuno solubile a partire da un valore di pH diverso rispetto agli altri e compreso tra 6 e 7.

Dette formulazioni farmaceutiche sono in grado di rilasciare principi attivi

in maniera multifasica pH-dipendente, vale a dire in più porzioni dal quantitativo controllato a seconda del pH.

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

Oggetto della presente invenzione sono formulazioni solide orali contenenti come principio attivo una molecola utile nella terapia della sindrome del colon irritabile caratterizzate dall'associazione di diversi polimeri o miscele di polimeri, ciascuno solubile a partire da un valore di pH diverso rispetto agli altri e compreso tra 6 e 7.

Dette formulazioni rilasciano il principio attivo in maniera multifasica, ciascuna fase avendo luogo ad un diverso valore di pH compreso tra 6 e 7.

Particolarmente preferita è l'associazione di tre polimeri o miscele di polimeri solubili a partire da un valore di pH diverso l'uno dall'altro e compreso tra 6 e 7, che dà luogo ad un rilascio trifasico di principio attivo. Preferibilmente, vengono associati un polimero o una miscela di polimeri solubile a partire da pH 6, un polimero o una miscela di polimeri solubile a partire da pH 6.5 e un polimero o miscela di polimeri solubile a partire da pH 7. In questo caso il principio attivo viene rilasciato dalle formulazioni dell'invenzione in maniera trifasica, preferibilmente nelle seguenti quantità pH-dipendenti:

pH= 6 ⇒ 10-60% di principio attivo rilasciato

pH= 6.5 ⇒ 10-60% di principio attivo rilasciato

pH= 7 ⇒ 10-60% di principio attivo rilasciato

Ancor più preferibilmente il rilascio di principio attivo avviene nelle seguenti quantità pH-dipendenti:

pH= 6 ⇒ 30-35% di principio attivo rilasciato

pH= 6.5 ⇒ 30-35% di principio attivo rilasciato

pH= 7 ⇒ 30-35% di principio attivo rilasciato

Le formulazioni dell'invenzione sono particolarmente adatte alla somministrazione di mesalazina. Esse possono inoltre essere utilizzate per la somministrazione di altri principi attivi utili nella terapia del colon irritabile, tra cui steroidi, ad esempio prednisone, prednisolone o budenoside, antibiotici ed antiinfiammatori.

Le formulazioni della presente invenzione possono essere in forma di capsule contenenti microcompresse, compresse, granuli o pellets oppure di compresse multistrato. Con il termine microcompresse si indicano compresse aventi diametro uguale o inferiore a 2 mm.

Ciascuna capsula contiene microcompresse, compresse, granuli o pellets di tre tipi, ciascuno dei quali presenta un rivestimento comprendente un polimero solubile a partire da un valore di pH compreso tra 6 e 7, detto valore di pH essendo diverso per ciascuno di detti tre tipi.

Preferibilmente detto rivestimento contiene da 20 a 100% di detto polimero o miscela di polimeri. Detto rivestimento può comprendere anche un acido grasso a 12-20 atomi di carbonio, preferibilmente acido stearico, di solito in quantità compresa tra 0 e 40% e un agente plastificante farmaceuticamente accettabile, preferibilmente dietilfattato, di solito in quantità compresa tra 0 e 40%.

Preferibilmente in ciascuna capsula detti tre tipi sono contenuti in proporzioni idonee ad ottenere i profilo di rilascio trifasico sopra descritti, preferibilmente essi sono in rapporto 1:1:1.

Secondo un'applicazione particolarmente preferita in ciascuna capsula un terzo di dette microcompresse, compresse, granuli o pellets presenta un rivestimento comprendente un polimero o una miscela di polimeri solubile a partire da pH 6, un altro terzo presenta un rivestimento comprendente un polimero o una miscela di polimeri solubile a partire da pH 6.5 ed un ultimo terzo presenta un rivestimento comprendente un polimero o una miscela di polimeri solubile a partire da pH 7.

Preferibilmente detto polimero solubile a partire da pH 6 è Eudragit o cellulosa acetoftalato, detta miscela di polimeri solubile a partire da pH 6.5 è una miscela 1:1 di Eudragit L/Eudragit S e detto polimero solubile a partire da pH 7 è Eudragit S.

I suddetti granuli o pellets sono costituiti dal principio attivo e da eccipienti farmaceuticamente accettabili comunemente utilizzati nella preparazione di granulati e sono preparati mediante processi di granulazione, nucleazione, accrescimento, estrusione e sferonizzazione noti all'esperto del ramo.

Le suddette microcompresse e compresse sono costituite dal principio attivo ed eccipienti farmaceuticamente accettabili comunemente utilizzati nella preparazione di compresse. Esse possono comprendere opzionalmente anche da 5 a 35 % di un polimero o una miscela di polimeri solubile a pH compresi tra 6 e 7, da 0 a 10 % di un acido grasso a 12-20 atomi di carbonio, preferibilmente acido stearico, e da 0 a 10% di un agente plastificante farmaceuticamente accettabile, preferibilmente dietilftalato. In questo caso, il polimero o la miscela di polimeri contenuta nelle microcompresse o nelle compresse è lo stesso presente nel loro



rivestimento.

Alternativamente, la formulazione dell'invenzione può essere in forma di compresse multistrato. Queste sono formate da tre strati sovrapposti, ciascuno dei quali comprende, oltre al principio attivo e ad eccipienti comunemente utilizzati per la preparazione di compresse, un polimero o miscela di polimeri solubile a partire da un valore di pH compreso tra 6 a 7 e diverso da quello a cui si discioglie il polimero o la miscela di polimeri degli altri due strati.

Preferibilmente ciascuna compressa contiene da 5 a 35% di polimero. Opzionalmente, dette compresse possono contenere anche un acido grasso a 12-20 atomi di carbonio, preferibilmente acido stearico, di solito in quantità compresa tra 0 e 10% e un agente plastificante farmaceuticamente accettabile, preferibilmente dietiftalato, di solito in quantità compresa tra 0 e 10%.

Preferibilmente detti strati contengono quantità di principio attivo idonee all'ottenimento dei profili di rilascio trifasico sopra descritti, preferibilmente le quantità di principio attivo nei tre strati sono uguali tra loro.

Secondo una applicazione particolarmente preferita, lo strato più interno comprende un polimero o una miscela di polimeri solubile a partire da pH 7, uno degli strati esterni un polimero o una miscela di polimeri solubile a partire da pH 6.5 e il secondo strato esterno comprende un polimero o una miscela di polimeri solubile a partire da pH 6. Preferibilmente detto polimero solubile a partire da pH 6 è Eudragit o cellulosa acetoftalato, detta miscela di polimeri solubile a partire da pH

6.5 è una miscela 1:1 di Eudragit L/Eudragit S e detto polimero solubile a partire da pH 7 è Eudragit S.

Le compresse multistrato presentano inoltre un rivestimento preferibilmente comprendente un polimero o una miscela di polimeri solubili a partire da pH 6.5, quale, ad esempio, una miscela 1:1 di Eudragit S ed Eudragit L. Opzionalmente detto rivestimento comprende anche un acido grasso a 12-20 atomi di carbonio, preferibilmente acido stearico, e/o un agente plastificante, preferibilmente dietilftalato. Preferibilmente detto rivestimento contiene da 20 a 100% di detta miscela di polimeri, da 0 a 40% di acido grasso e 0 a 40% di dietilftalato. Nel caso in cui il principio attivo sia la mesalazina, le capsule della presente invenzione contengono microcompresse, granuli o pellets per un ammontare in mesalazina compreso tra 100 ed 800 mg, mentre le compresse multistrato contengono un dosaggio di mesalazina compreso tra 100 e 1500 mg.

ESEMPIO 1

4 Kg di mesalazina sono stati granulati su letto fluido con inserto tangenziale. La polvere di principio attivo è stata spruzzata con etanolo o con una miscela 1:1 di acqua/etanolo contenente PVP al 20%. I granuli sono stati selezionati con rete da 1200μ e la frazione non conforme è stata micronizzata, sospesa in acqua/etanolo 1:1 ed applicata sui granuli.

I granuli così ottenuti sono stati trasferiti in essiccatore, quindi sono stati analizzati per valutarne il titolo e la velocità di dissoluzione, ottenendo i risultati riportati nella Tabella 1.

I test di dissoluzione della Tabella 1 e delle successive tabelle sono stati condotti con Paddle Apparatus, USP.

Tabella 1

Contenuto in mesalazina	Dissoluzione (1 ora in HCl 0,1N)	Dissoluzione (1 ora in tampone pH 6.0)
> 950 mg/g	> 90%	> 90%

ESEMPIO 2

2.1) 500 g del granulato dell'Esempio 1 sono stati ricoperti, in 2 stadi, con 600 g di una soluzione etanolica contenente 7% p/p di Eudragit S, 8.4 g di dietilftalato e 9 g di acido stearico, impiegando un letto fluido munito di sistema *bottom spraying*. Per la prima ricopertura sono stati utilizzati 400 g della soluzione indicata; la quantità rimanente è stata applicata nella seconda ricopertura. Dopo ogni stadio di ricopertura i granuli sono stati essiccati ed analizzati. I test di dissoluzione hanno fornito i risultati riportati in Tabella 2.

Tabella 2

Tempo	Ambiente	% dissoluzione dopo 1 ^a copertura	% dissoluzione dopo 2 ^a copertura
1 ^a ora	HCl 0,1N	n.d.	n.d.
2 ^a ora		0.71%	4.1%
3 ^a ora	Tampone pH 6,0	98.7%	4.6%
4 ^a ora	Tampone pH 6,5	---	7.0%
6 ^a ora	Tampone pH 7,0	---	97.5%

2.2) 500 g di prodotto ottenuto secondo l'Esempio 1 sono stati ricoperti in letto fluido munito di sistema *bottom spraying* con 600 g di una soluzione etanolica contenente: 7% p/p di Eudragit L, 8,4 g di dietilftalato e 9 g di acido stearico. I granuli ottenuti sono stati essiccati ed analizzati. Il test di dissoluzione eseguito ha fornito i dati riportati in Tabella 3.

Tabella 3

Tempo	Ambiente	% dissoluzione
1 ^a ora	HCl 0,1N	3,79%
2 ^a ora		5,78%
3 ^a ora	Tampone pH 6,0	91,9%
4 ^a ora	Tampone pH 6,5	----
6 ^a ora	Tampone pH 7,0	----

2.3) 500 g del granulato dell'Esempio 1 sono stati ricoperti con 600 g di una soluzione contenente 7% p/p di una miscela 1:1 di Eudragit L ed Eudragit S, 8,4 g di dietilftalato e 9 g di acido stearico, in letto fluido munito di sistema *bottom spraying*. I granuli ottenuti sono stati essiccati ed analizzati. Il test di dissoluzione ha dato i risultati riportati nella Tabella 4.

Tabella 4

Tempo	Ambiente	% dissoluzione
1 ^a ora	HCl 0,1N	0,41%
2 ^a ora		2,20%
3 ^a ora	Tampone pH 6,0	17,6%
4 ^a ora	Tampone pH 6,5	98,9%
6 ^a ora	Tampone pH 7,0	----



2.4) I granuli ottenuti negli esempi 2.1, 2.2 e 2.3 sono stati miscelati in rapporto 1:1:1 ed inseriti in capsule in quantità corrispondente a 400 mg di mesalazina per ogni capsula. Le capsule così ottenute sono state analizzate per valutare il profilo di rilascio di mesalazina. I risultati ottenuti nel test di dissoluzione sono riportati in Tabella 5.

Tabella 5

Tempo	Ambiente	% dissoluzione
2 ^a ora	HCl 0,1N	8,20%
3 ^a ora	Tampone pH 6,0	31,7%
4 ^a ora	Tampone pH 6,5	58,9%
6 ^a ora	Tampone pH 7,0	94,1%

ESEMPIO 3

In un granulatore ad alta velocità 8 Kg di mesalazina sono stati bagnati con 1.2 kg di una soluzione legante di polivinilpirrolidone al 20% in etanolo e granulati a dare granuli aventi alta densità e bassa friabilità. Sono stati selezionati i granuli aventi granulometria tra 500 e 1000 micron; i granuli con granulometria non compresa in questo intervallo sono stati micronizzati, sospesi in acqua/ etanolo 1:1 e applicati sulla frazione di 500-1000 micron. I granuli così ottenuti sono stati divisi in tre porzioni e ciascuna di queste è stata ricoperta separatamente in letto fluido come descritto nell'esempio successivo.

ESEMPIO 4

4.1) 2,5 Kg. dei granuli ottenuti nell'Esempio 3 sono stati trasferiti in un letto fluido e ricoperti con 3.0 Kg della soluzione etanolica di

Eudragit S utilizzata nell'esempio 2.1. Il prodotto ottenuto è stato essiccato ed analizzato per valutare il profilo di rilascio di mesalazina. I risultati ottenuti dal test di dissoluzione sono riportati nella Tabella 6.

Tabella 6

Tempo	Ambiente	% dissoluzione
1 ^a ora	HCl 0,1N	0,11%
2 ^a ora		1,50%
3 ^a ora	Tampone pH 6,0	1,80%
4 ^a ora	Tampone pH 6,5	63,9%
6 ^a ora	Tampone pH 7,0	103,8%

4.2) 2.5 Kg dei granuli ottenuti nell'Esempio 3 sono stati trasferiti in letto fluido e ricoperti con 3.0 Kg della soluzione etanolica di Eudragit L utilizzata nell'esempio 2.2. In Tabella 7 sono riportati i risultati del test di dissoluzione.

Tabella 7

Tempo	Ambiente	% dissoluzione
2 ^a ora	HCl 0,1N	8,5%
3 ^a ora	Tampone pH 6,0	74,9%
4 ^a ora	Tampone pH 6,5	96,1%
6 ^a ora	Tampone pH 7,0	100,1%

4.3) 2.5 Kg dei granuli ottenuti nell'Esempio 3 sono stati trasferiti in un letto fluido e ricoperti con 3 Kg della soluzione etanolica di Eudragit S e Eudragit L utilizzata nell'esempio 2.3. I granuli

ottenuti sono stati essiccati ed analizzati. In Tabella 8 sono riportati i risultati del test di dissoluzione.

Tabella 8

Tempo	Ambiente	% dissoluzione
1 ^a ora	HCl 0,1N	0,32%
2 ^a ora		4,70%
3 ^a ora	Tampone pH 6,0	21,2%
4 ^a ora	Tampone pH 6,5	97,7%
6 ^a ora	Tampone pH 7,0	98,6%

4.4) I granuli rivestiti secondo gli Esempi 4.1, 4.2 e 4.3 di cui sopra sono stati miscelati in rapporto 1:1:1 ed introdotti in capsule in quantità corrispondente a 500 mg di mesalazina/capsula. Le capsule così ottenute sono state analizzate per valutare il profilo di rilascio di mesalazina. I risultati ottenuti nel test di dissoluzione sono riportati in Tabella 9.

Tabella 9

Tempo	Ambiente	% dissoluzione
2 ^a ora	HCl 0,1N	6,4%
3 ^a ora	Tampone pH 6,0	33,2%
4 ^a ora	Tampone pH 6,5	84,5%
6 ^a ora	Tampone pH 7,0	92,3%

ESEMPIO 5

3 Kg di mesalazina sono stati granulati con 0,8 kg di una soluzione al 20% di polietilenglicole 4000 in etanolo/acqua 1:2 ed il granulato



risultante è stato estruso e sferonizzato a dare granuli con un diametro medio di 1200 μ . I granuli così ottenuti, rivestiti come descritto negli esempi 4.1, 4.2 e 4.3, sono stati miscelati in proporzione 1:1:1 e posti in capsule in quantità corrispondente a 500 mg di mesalazina/capsula. Le capsule ottenute hanno fornito il profilo di dissoluzione di cui in Tabella 10.

Tabella 10

Tempo	Ambiente	% dissoluzione
2 ^a ora	HCl 0,1N	4,3%
3 ^a ora	Tampone pH 6.0	30,3%
4 ^a ora	Tampone pH 6.5	80,3%
6 ^a ora	Tampone pH 7.0	93,0%

ESEMPIO 6

In un granulatore veloce sono stati preparati i seguenti granulati, adatti alla produzione di compresse.

6.1) 8 Kg di mesalazina, 1.3 Kg di Eudragit S e 0.3 Kg di acido stearico micronizzati sono stati granulati con aggiunta di 1 Kg di una soluzione etanolica contenente 10% p/p di Eudragit S e 0.03 Kg di dietilftalato.

6.2) Questo granulato è stato preparato come descritto nell'Esempio 6.1, impiegando le seguenti sostanze e relative quantità:

Mesalazina	8 Kg
Eudragit L	1.3 Kg
Acido stearico	0.3 Kg

1 Kg di soluzione legante contenente:



AP

Eudragit L in etanolo 10% p/p

Dietilftalato 0.03 Kg

6.3) Questo granulato è stato preparato con lo stesso procedimento utilizzato nell'Esempio 6.1, impiegando le seguenti sostanze e relative quantità:

Mesalazina 8 Kg

Eudragit S 0.65 Kg

Eudragit L 0.65 Kg

Acido stearico 0.30 Kg

1 Kg di soluzione legante contenente:

Eudragit S in etanolo 5% p/p

Eudragit L in etanolo 5% p/p

Dietilftalato 0.03 Kg

ESEMPIO 7

7.1) 1,020 Kg del granulato dell'esempio 6.1 sono stati miscelati con 30 g di magnesio stearato e compressi con punzoni tondi di 6 mm di diametro per ottenere compresse aventi un peso medio di 175 mg. Una quantità pari a 950 g delle compresse così ottenute è stata filmata in una bassina impiegando una soluzione etanolica contenente 7% p/p di Eudragit S, 2.2% p/p di dietilftalato e 2% p/p di acido stearico. La filmatura è stata fermata quando si è raggiunto un aumento di peso per compressa di 10 mg.

7.2) 1.02 Kg del granulato dell'Esempio 6.2 sono stati utilizzati per preparare compresse come descritto nell'Esempio 7.1 che sono state filmate in bassina utilizzando 800 g di una soluzione

etanolica contenente 7% p/p di Eudragit L, 2.2% di dietilftalato e 2% di acido stearico. La filmatura si è protratta fino ad ottenere un aumento di peso di 10 mg per compressa.

7.3) 1.020 Kg del granulato dell'esempio 6.3 sono stati utilizzati per preparare compresse come descritto nell'Esempio 7.1 che sono poi state filmate in bassina utilizzando 800 g di una soluzione etanolica contente 7% p/p di una miscela 1:1 di Eudragit S e Eudragit L, 2.2% di dietilftalato e 2% di acido stearico.

7.4) Le compresse ottenute negli esempi 7.1, 7.2 e 7.3 sono state introdotte in capsule di gelatina formato "0" nelle seguenti quantità:

1 compressa contenente Eudragit S (da esempio 7.1)

1 compressa contenente Eudragit L (da esempio 7.2)

1 compressa contenente Eudragit L + S (da esempio 7.3)

Il profilo di rilascio di mesalazina dalle capsule così preparate è stato analizzato mediante test di dissoluzione, ottenendo i risultati riportati nella Tabella 11.

Tabella 11

Tempo	Ambiente	% dissoluzione
2 ^a ora	HCl 0,1N	0,5%
3 ^a ora	Tampone pH 6,0	22,6%
4 ^a ora	Tampone pH 6,5	50,1%
6 ^a ora	Tampone pH 7,0	87,0%

ESEMPIO 8

E' stato preparato un nuovo granulato ponendo in un granulatore 4.0



Kg di mesalazina bagnata con 600 g di soluzione legante di polivinilpirrolidone al 20% in etanolo.

I granuli così ottenuti sono stati miscelati con 80 g di magnesio stearato e compressi a dare microcomprese di diametro di 2 mm e peso medio di circa 6 mg.

- 8.1) 500 g di microcomprese così ottenute sono state filmate in un letto fluido con 600 g di una soluzione etanolica contenente 7% di Eudragit S, 8.4 g di dietiltalato e 9 g di acido stearico.
- 8.2) 500 g delle microcomprese ottenute sono state trattate come descritto nell'esempio 8.1 con 600 g di una soluzione etanolica contenente 7% di Eudragit L, 8.4 g di dietiltalato e 9 g di acido stearico.
- 8.3) 500 g delle compresse ottenute sopra sono state trattate come descritto nell'esempio 8.1 con 600 g di una soluzione etanolica contenente 7% di una miscela 1:1 di Eudragit L e Eudragit S, 8.4 g di dietiltalato e 9 g di acido stearico.
- 8.4) Le compresse ottenute come descritto agli esempi 8.1, 8.2 e 8.3 sono state mescolate tra di loro in proporzione 1:1:1 e introdotte in capsule in quantità pari a 800 mg di mesalazina. I risultati ottenuti dal test di dissoluzione delle capsule così ottenute sono riportati in Tabella 12.

Tabella 12

Tempo	Ambiente	% dissoluzione
2 ^a ora	HCl 0,1N	6,7%
3 ^a ora	Tampone pH 6,0	30,8%
4 ^a ora	Tampone pH 6,5	65,1%
6 ^a ora	Tampone pH 7,0	93,3%

ESEMPIO 9

2,5 Kg della miscala di granuli e magnesio stearato dell'Esempio 8 sono stati compressi a dare compresse con diametro di 6 mm e peso medio pari a circa 140 mg.

- 9.1) 700 g di tali compresse sono stati rivestiti con la soluzione descritta nell'Esempio 8.1 fino ad ottenere un accrescimento in peso pari a circa 13 mg per compressa.
- 9.2) 700 g di tali compresse sono stati rivestiti con la soluzione descritta nell'Esempio 8.2 fino ad ottenere un accrescimento in peso pari a circa 13 mg per compressa.
- 9.3) 700 g di tali compresse sono stati rivestiti con la soluzione descritta in Esempio 8.3 fino ad ottenere un accrescimento in peso pari a circa 13 mg per compressa.
- 9.4) Le compresse ottenute come descritto agli esempi 9.1, 9.2 e 9.3 sono state miscelate tra di loro in proporzione 1:1:1 e introdotte in capsule in quantità pari a 400 mg di mesalazina. I risultati ottenuti dal test di dissoluzione delle capsule così ottenute sono riportati in Tabella 13.



Tempo	Ambiente	% dissoluzione
2 ^a ora	HCl 0,1N	0.2%
3 ^a ora	Tampone pH 6.0	28.1%
4 ^a ora	Tampone pH 6.5	68.0%
6 ^a ora	Tampone pH 7.0	100%

ESEMPIO 10

I granulati ottenuti negli esempio 6.1, 6.2 e 6.3 sono stati lubrificati con 1% di magnesio stearato e poi compressi in proporzione 1:1:1 con punzoni ovali aventi lunghezza 18 mm e larghezza di 8,6 mm utilizzando una comprimitrice a 3 strati. I 3 granulati sono stati compressi in successione per ottenere compresse aventi un peso medio di circa 630 mg. In particolare, è stato compresso prima il granulato dell'Esempio 6.2, poi quello dell'Esempio 6.1 ed infine quello dell'Esempio 6.3. 1 Kg di compresse così ottenute è stato poi filmato in bassina con 800 g di una soluzione etanolica contenente 7% di una miscela 1:1 di Eudragit S e Eudragit L, 11 g di dietilftalato e 10 g di acido stearico.

La filmatura delle compresse è stata fermata dopo aver conseguito un accrescimento in peso di 45 mg per ogni compressa.

I risultati del test di dissoluzione delle compresse così ottenute sono riportati nella Tabella 14.

Tabella 14

Tempo	Ambiente	% dissoluzione
2 ^a ora	HCl 0,1N	2,7%
3 ^a ora	Tampone pH 6.0	32,1%
4 ^a ora	Tampone pH 6.5	60,8%
6 ^a ora	Tampone pH 7.0	99,7%



ESEMPIO 11

Valutazione clinica

La valutazione clinica è stata condotta somministrando la formulazione dell'Esempio 2.4 in confronto con formulazioni commerciali di mesalazina (Asacol® e Claversal®)

Dodici soggetti sani aventi un'età media di 41,3 anni (tra 20,2 e 71,4) sono stati trattati, 4 per gruppo, secondo il seguente schema:

Farmaco	Quantità di principio attivo per dose	Posologia
Asacol® compresse	400 mg	1200 mg die
Claversal® compresse	500 mg	1500 mg die
Form. Esempio 2.4	400 mg	1200 mg die

La durata del trattamento è stata di 8 giorni. Al 5°, 6° e 7° giorno di trattamento ai pazienti sono stati somministrati 7,5 mg di sodio picosolfato per facilitare il lavaggio intestinale. L'ultima dose è stata somministrata all'ottavo giorno alle ore 6 antimeridiane. I pazienti non hanno poi assunto cibo o liquidi sino alle ore 9 antimeridiane, e sono stati sottoposti a lavaggio intestinale tramite assunzione di un'adeguata dose di polietilenglicole. Dopo ogni litro di soluzione di polietilenglicole i pazienti hanno assunto 5 mg di metoclopramide per os. Sono stati necessari 3 l di soluzione per la completa pulizia intestinale.

L'ileoscopia è stata eseguita fra le ore 14 e le ore 15, dopo analgesia sedativa. Le biopsie sono state eseguite in quest'ordine:

- due prelievi adiacenti per l'ileo terminale e la valvola ileo cecale
- un prelievo nelle zone indicate in Tabella 15.

I frammenti bioptici sono stati immediatamente pesati e congelati in

azoto liquido, quindi conservati a -80°C. Tale procedura è stata eseguita entro 30 minuti dal prelievo. Il contenuto di mesalazina è stato determinato in ng/mg di peso umido tramite HPLC. I risultati sono illustrati nella successiva Tabella 15, in cui è riportata la quantità di mesalazina, in ng/mg, rilevata in ciascuna regione analizzata. Dalla tabella 15 risulta che la formulazione oggetto della presente invenzione permette di ottenere concentrazioni tessutali di mesalazina più omogenee rispetto a quelle ottenute con le formulazioni di confronto, permettendo pertanto al principio attivo di esplicare la propria attività in tutta la sede anatomica.

Tabella 15

Prodotto	ILE	ICV	CAE	ASC	HEP	TRA	SPL	DES	SIG	REC	Media
Asacol®	468,1	551,4	503,7	362,2	230,4	313,3	296,4	121,6	115,2	106,4	306,87
Claversal®	171,5	107,4	97,1	116,4	80,3	123,7	104,6	105,1	80,7	90,7	107,75
Formulazione	321,4	380,3	390,8	360,8	290,4	263,6	220,1	180,6	140,3	110,2	265,85
Esempio 6											

Legenda:

ILE = ileo terminale

ICV = valvola ileocecale

CAE = ceco

ASC = colon ascendente

HEP = flessura epatica

TRA = colon trasverso

SPL = flessura splenica

DES = colon discendente

SIG = colon sigmoide

REC = retto



RIVENDICAZIONI

1. Formulazione solida orale contenente come principio attivo una sostanza utile nella terapia della sindrome del colon irritabile caratterizzata dall'associazione di diversi polimeri o miscele di polimeri, ciascuno solubile a partire da un valore di pH diverso rispetto agli altri e compreso tra 6 e 7, e dal rilascio multifasico di detto principio attivo, ciascuna fase avendo luogo ad un valore di pH diverso compreso tra 6 e 7.
2. Formulazione secondo la rivendicazione 1 caratterizzata dal fatto che detta associazione di polimeri o miscele di polimeri è costituita da tre polimeri o miscele di polimeri ciascuno solubile a partire da un valore di pH diverso rispetto agli altri due e compreso tra 6 e 7 e che detto principio attivo viene rilasciato in maniera trifasica.
3. Formulazione secondo la rivendicazione 2 caratterizzata dal fatto che detta associazione di polimeri o miscele di polimeri è costituita da un polimero o miscela di polimeri solubile a partire da pH 6, un polimero o una miscela di polimeri solubile a partire da pH 6.5 e un polimero o miscela di polimeri solubile a partire da pH 7.
4. Formulazione secondo la rivendicazione 3 caratterizzata dal fatto che il rilascio del principio attivo in ogni fase avviene nelle seguenti quantità pH-dipendenti:

pH= 6	⇒	10-60% di principio attivo ceduto
pH= 6,5	⇒	10-60% di principio attivo ceduto
pH= 7	⇒	10-60% di principio attivo ceduto

5. Formulazione secondo la rivendicazione 4 in cui il rilascio del

principio attivo in ogni fase avviene nelle seguenti quantità pH dipendenti:

pH= 6 ⇒ 30-35% di principio attivo ceduto

pH= 6,5 ⇒ 30-35% di principio attivo ceduto

pH= 7 ⇒ 30-35% di principio attivo ceduto

6. Formulazione secondo la rivendicazione 1 caratterizzata dal fatto che detto principio attivo è la mesalazina.
7. Formulazione secondo la rivendicazione 1 caratterizzata dal fatto che detto principio attivo è scelto dal gruppo comprendente steroidi, antibiotici ed antiinfiammatori.
8. Formulazione secondo la rivendicazione 1 in forma di capsula contenente microcompresse, compresse, granuli o pellets.
9. Formulazione secondo la rivendicazione 8 caratterizzata dal fatto che detta capsula contiene microcompresse, compresse, granuli o pellets di tre tipi, ciascuno dei quali presenta un rivestimento comprendente un polimero solubile a partire da un valore di pH compreso tra 6 e 7, detto valore di pH essendo diverso per ciascuno di detti tre tipi.
10. Formulazione secondo la rivendicazione 9 caratterizzata dal fatto che detti tre tipi sono in rapporto 1:1:1.
11. Formulazione secondo la rivendicazione 9 caratterizzata dal fatto che detto rivestimento contiene da 20 a 100% di detto polimero o miscela di polimeri.
12. Formulazione secondo la rivendicazione 9 caratterizzata dal fatto che detta capsula contiene un terzo di dette compresse, micro-

comprese, granuli o pellets avente un rivestimento che comprende un polimero o una miscela di polimeri solubile a partire da pH 6, un terzo avente un rivestimento che comprende un polimero o una miscela di polimeri solubile a partire da pH 6.5 e un amente un rivestimento che comprende un polimero o una miscela di polimeri solubile a partire da pH 7.

13. Formulazione secondo la rivendicazione 12 caratterizzata dal fatto che detto polimero solubile a partire da pH 6 è scelto dal gruppo comprendente Eudragit L e cellulosa acetoftalato.
14. Formulazione secondo la rivendicazione 12 caratterizzata dal fatto che detta miscela di polimeri solubile a partire da pH 6.5 è una miscela 1:1 di Eudragit L ed Eudragit S.
15. Formulazione secondo la rivendicazione 12 caratterizzata dal fatto che detto polimero solubile a partire da pH 7 è Eudragit S.
16. Formulazione secondo la rivendicazione 9 caratterizzata dal fatto che detto rivestimento contiene anche da 0 a 40% di un acido grasso a 12-20 atomi di carbonio e da 0 a 40% di un agente plastificante farmaceuticamente accettabile.
17. Formulazione secondo la rivendicazione 16 caratterizzata dal fatto che detto acido grasso è acido stearico.
18. Formulazione secondo la rivendicazione 16 caratterizzata dal fatto che detto agente plastificante è il dietilfattato.
19. Formulazione secondo la rivendicazione 9 caratterizzata dal fatto che dette microcomprese, compresse, granuli o pellets comprendono un principio attivo ed eccipienti farmaceuticamente



accettabili.

20. Formulazione secondo la rivendicazione 19 caratterizzata dal fatto che dette microcomprese e compresse comprendono anche da 5 a 35% dello stesso polimero o miscela di polimeri contenuto nel loro rivestimento, da 0 a 10% di un acido grasso a 12-20 atomi di carbonio e da 0 a 10% di un agente plastificante farmaceuticamente accettabile.
21. Formulazione secondo la rivendicazione 20 caratterizzata dal fatto che detto acido grasso è l'acido stearico.
22. Formulazione secondo la rivendicazione 20 caratterizzata dal fatto che detto agente plastificante è il dietilftalato.
23. Formulazione secondo la rivendicazione 1 in forma di compressa multistrato.
24. Formulazione secondo la rivendicazione 23 caratterizzata dal fatto che detta compressa multistrato è formata da tre strati sovrapposti, ciascuno dei quali comprende, oltre al principio attivo e ad eccipienti comunemente utilizzati per la preparazione di compresse, un polimero o miscela di polimeri solubile a partire da un valore di pH compreso tra 6 a 7 e diverso da quello a cui si discioglie il polimero o la miscela di polimeri degli altri due strati.
25. Formulazione secondo la rivendicazione 24 caratterizzata dal fatto che detti tre strati contengono uguali quantità di principio attivo.
26. Formulazione secondo la rivendicazione 24 caratterizzata dal fatto che detti strati contengono da 5 a 35 % di detto polimero o miscela di polimeri.



PP

27. Formulazione secondo la rivendicazione 24 caratterizzata dal fatto che di detti tre strati lo strato più interno comprende un polimero o una miscela di polimeri solubile a partire da pH 7, uno degli strati esterni un polimero o una miscela di polimeri solubile a partire da pH 6.5 e il secondo strato esterno comprende un polimero o una miscela di polimeri solubile a partire da pH 6.
28. Formulazione secondo la rivendicazione 27 caratterizzata dal fatto che detto polimero solubile a partire da pH 6 è scelto dal gruppo comprendente Eudragit o cellulosa acetoftalato
29. Formulazione secondo la rivendicazione 27 caratterizzata dal fatto che detta miscela di polimeri solubile a partire da pH 6.5 è una miscela 1:1 di Eudragit L/Eudragit S.
30. Formulazione secondo la rivendicazione 27 caratterizzata dal fatto che detto polimero solubile a partire da pH 7 è Eudragit S.
31. Formulazione secondo la rivendicazione 24 caratterizzata dal fatto che detti strati comprendono anche da 0 a 10 % di un acido grasso a 12-20 atomi di carbonio e da 0 a 10 % di un agente plastificante farmaceuticamente accettabile.
32. Formulazione secondo la rivendicazione 31 caratterizzata dal fatto che detto acido grasso è l'acido stearico.
33. Formulazione secondo la rivendicazione 31 caratterizzata dal fatto che detto agente plastificante è acido stearico.
34. Formulazione secondo la rivendicazione 27 caratterizzata dal fatto che dette compresse multistrato presentano un rivestimento comprendente un polimero o una miscela di polimeri solubile a pH

6.5.

35. Formulazione secondo la rivendicazione 34 caratterizzata dal fatto che detta miscela di polimeri è una miscela 1:1 di Eudragit S ed Eudragit L.
36. Formulazione secondo la rivendicazione 34 caratterizzata dal fatto che detto rivestimento contiene da 20 a 100% di detto polimero o miscela di polimeri.
37. Formulazione secondo la rivendicazione 34 caratterizzata dal fatto che detto rivestimento comprende da 0 a 40% di un acido grasso e da 0 a 40% di un agente plastificante farmaceuticamente accettabile.
38. Formulazione secondo la rivendicazione 37 caratterizzata dal fatto che detto acido grasso è l'acido stearico.
39. Formulazione secondo la rivendicazione 37 caratterizzata dal fatto che detto agente plastificante è il dietilftalato.
40. Formulazione secondo la rivendicazione 8 caratterizzata dal fatto di contenere come principio attivo da 100 a 800 mg di mesalazina.
41. Formulazione secondo la rivendicazione 23 caratterizzata dal fatto di contenere come principio attivo da 100 a 1500 mg di mesalazina.

(MAU/pd)

Non

Milano, 14 Luglio 2000

p. VALDUCCI ROBERTO

il Mandatario



Dr. Diego Pallini

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.

